

世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2023 年 6 月 28 日 第 31 卷 第 12 期 (Volume 31 Number 12)



12 / 2023

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.



基础研究

- 477 白藜芦醇通过铁死亡途径逆转食管癌细胞Eca109/DDP化疗耐药
王陈等, 马柏强, 易弼顺
- 485 川芎嗪对胃癌细胞增殖、迁移、侵袭及糖酵解的调控作用
王韩英, 陈勇, 朱双媚

临床研究

- 492 VTIQ和SPECT首次通过法测定肝血流指数对乙肝纤维化的临床诊断价值
刘相艳, 鲁剑芳, 王立东, 王卓轶

临床实践

- 501 医联体模式对基层医生幽门螺杆菌感染规范化诊治的干预效果研究
赵振中, 沈靖, 华益波, 汪铁军, 郑元秀
- 508 丙泊酚联合不同麻醉药物对肠道内镜黏膜下剥离术患者呼吸循环功能及红细胞免疫的影响
徐军, 夏水风, 方建塔

病例报告

- 515 乌司奴单抗治疗老年难治性溃疡性结肠炎1例
萧绮莉, 徐钰婷

消 息

- 484 《世界华人消化杂志》正文要求
500 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
507 《世界华人消化杂志》参考文献要求
520 《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》书讯

封面故事

刘纯杰, 博士, 博士生导师, 军事科学院军事医学研究院生物工程研究所研究员. 长期从事病原微生物致病机制与基因工程疫苗研究, 作为课题负责人, 负责承担了国家863计划、支撑计划、重点研发计划、新药创制重大专项、重大传染病专项等各类课题十余项. 获军队科技进步奖8项, 其中一等奖2项、二等奖1项. 荣立个人二等功1次. 负责研制的幽门螺杆菌疫苗, 获得了国家预防用生物制品 I 类新药临床试验批件, 现正开展临床研究. 授权国家发明专利8项, 发表各类研究论文130余篇. 兼任国家科技项目评审专家等.

本期责任人

编务 张砚梁; 送审编辑 张砚梁; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 郭旭; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2023-06-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

共同主编

党双锁, 博士, 教授, 研究员, 主任医师, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

郭晓钟, 博士, 教授, 110840, 辽宁省沈阳市, 北部战区总医院消化内科

霍丽娟, 博士, 主任医师, 030001, 山西省太原市, 山西医科大学第一医院消化内科

江学良, 博士, 教授, 250001, 山东省济南市, 山东中医药大学第二附属医院消化中心

田艳涛, 博士, 教授, 主任医师, 100021, 北京市, 国

家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院胰胃外科

王小众, 博士, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 博士, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 博士, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381901

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



BASIC RESEARCH

- 477 Resveratrol reverses drug resistance of esophageal cancer cell line Eca109/DDP *via* regulating ferroptosis
Wang CD, Ma BQ, Yi BS
- 485 Regulatory effect of tetramethylpyrazine on cell proliferation, migration, invasion, and glycolysis in gastric cancer cells
Wang HY, Chen Y, Zhu SM

CLINICAL RESEARCH

- 492 Diagnostic value of shear wave velocity measured by virtual touch tissue imaging quantification combined with hepatic blood flow index measured by single-photon emission computed tomography first-pass method for hepatitis B fibrosis
Liu XY, Lu JF, Wang LD, Wang ZY

CLINICAL PRACTICE

- 501 Impact of medical conjoined mode on standardized diagnosis and treatment of *Helicobacter pylori* infection by primary doctors
Zhao ZZ, Shen J, Hua YB, Wang TJ, Zheng YX
- 508 Effect of propofol combined with different anesthetic drugs on respiratory circulation function and erythrocyte immunity in patients undergoing intestinal endoscopic submucosal dissection
Xu J, Xia SF, Fang JT

CASE REPORT

- 515 Ustekinumab for treatment of refractory ulcerative colitis in an elderly patient: A case report
Xiao QL, Xu YT

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 31 Number 12 June 28, 2023

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Chun-Jie Liu, PhD, Professor, Doctoral Supervisor. State Key Laboratory of Pathogen and Biosecurity, Institute of Biotechnology, Academy of Military Medical Sciences, No. 20 Dongda Street, Fengtai District, Beijing 100071, China. liucj@bmi.ac.cn

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Yan-Liang Zhang*
Production Editor: *Yan-Liang Zhang*
Proof Editor: *Xu Guo*

Review Editor: *Yan-Liang Zhang*
English Language Editor: *Tian-Qi Wang*
Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date June 28, 2023

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

CO-EDITORS-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xiao-Zhong Guo, Professor, Department of Gastroenterology, North Theater General Hospital, Shenyang 110840, Liaoning Province, China

Li-Juan Huo, Chief Physician, Department of Gastroenterology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Digestive Center of The Second Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong Province, China

Yan-Tao Tian, Professor, Chief Physician, National Cancer Center/Department of Pancreatic and Gastric Surgery, Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing

100021, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381901

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2023 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

乌司奴单抗治疗老年难治性溃疡性结肠炎1例

萧绮莉, 徐钰婷

萧绮莉, 徐钰婷, 广州中医药大学附属中山市中医院肛肠科 广东省中山市 528400

萧绮莉, 主治医师, 研究方向为炎症性肠病、结直肠肛门良性疾病。

作者贡献分布: 本论文写作由萧绮莉完成, 文献整理由徐钰婷完成。

通讯作者: 萧绮莉, 主治医师, 528400, 广东省中山市西区康欣路3号, 广州中医药大学附属中山市中医院肛肠科. sabbat.lareysmile@163.com

收稿日期: 2023-04-19

修回日期: 2023-05-23

接受日期: 2023-06-21

在线出版日期: 2023-06-28

Ustekinumab for treatment of refractory ulcerative colitis in an elderly patient: A case report

Qi-Li Xiao, Yu-Ting Xu

Qi-Li Xiao, Yu-Ting Xu, Department of Proctology, Zhongshan Hospital Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Zhongshan 528400, Guangdong Province, China

Corresponding author: Qi-Li Xiao, Attending Physician, Department of Proctology, Zhongshan Hospital Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, No. 3 Kangxin Road, Zhongshan 528400, Guangdong Province, China. sabbat.lareysmile@163.com

Received: 2023-04-19

Revised: 2023-05-23

Accepted: 2023-06-21

Published online: 2023-06-28

Abstract

BACKGROUND

Refractory ulcerative colitis is clinically irresponsive or intolerant to multiple drugs, with recurrent episodes and difficulties in treatment.

CASE SUMMARY

The patient in this case was diagnosed with ulcerative colitis

due to repeated bloody stools for 4 mo after hemorrhoid surgery. After multiple drug treatment failures, the off-label treatment with ustekinumab was effective, and the patient's condition was under control.

CONCLUSION

The diagnosis and treatment of refractory ulcerative colitis should not be limited to the indications of existing drugs. Integrating domestic and foreign medical experiences and guidelines can broaden the diagnosis and treatment approach and bring benefits to such patients.

© **The Author(s) 2023.** Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Refractory ulcerative colitis; Ustekinumab; Elderly patient; Medication beyond indications

Citation: Xiao QL, Xu YT. Ustekinumab for treatment of refractory ulcerative colitis in an elderly patient: A case report. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2023; 31(12): 515-520

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/515.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v31.i12.515>

摘要

背景

难治性溃疡性结肠炎在临床上表现为对多种药物无效或不耐受, 病情反复发作, 治疗存在一定困难。

病例简介

本例患者因“痔术后反复便血4月”来诊, 诊断为溃疡性结肠炎, 经多种药物治疗无效后, 超适应症使用乌司奴单抗治疗显著, 病情得以控制。

结论

难治性溃疡性结肠炎的诊疗不应拘泥于现有药物的用药适应症, 综合国内外诊治经验及指南建议可拓宽诊疗思路, 为该患者带来获益。

© The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 难治性溃疡性结肠炎; 乌司奴单抗; 老年患者; 超适应证用药

核心提要: 本文报道广州中医药大学附属中山医院肛肠科收治的1例溃疡性结肠炎患者的诊治过程, 以期老年难治性溃疡性结肠炎的临床诊治提供经验及参考。

文献来源: 萧绮莉, 徐钰婷. 乌司奴单抗治疗老年难治性溃疡性结肠炎1例. 世界华人消化杂志 2023; 31(12): 515–520

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v31/i12/515.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v31.i12.515>

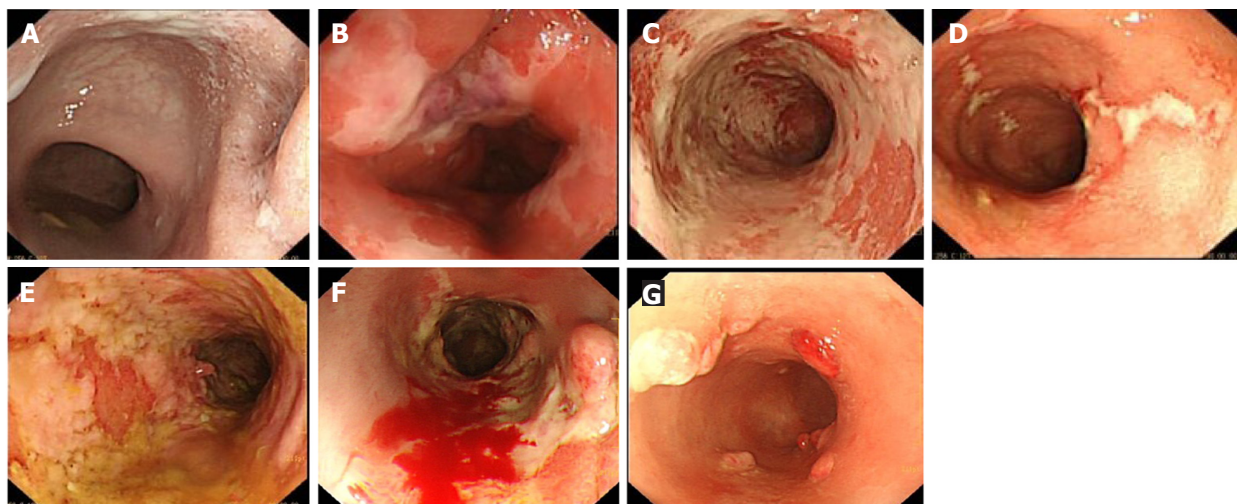
0 引言

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 容易反复发作。对糖皮质激素依赖, 或至少对5-氨基水杨酸制剂、糖皮质激素或免疫抑制剂等药物一种无反应或不耐受者, 称为难治性溃疡性结肠炎^[1]。随着生物制剂应用于临床, 溃疡性结肠炎患者的预后也得到了显著的改善^[2-4]。其中, 乌司奴单抗是一种全人源抗白介素12/23的IgG1-κ单克隆抗体, 分别于2019及2020在美国、欧洲及日本被批准用于治疗中重度UC。而在中国, 乌司奴单抗仅于2020-03获批用于中重度克罗恩病, 目前尚未获批UC的适应证。本文报道1例老年难治性溃疡性结肠炎应用乌司奴单抗治疗的病例, 并对其有效性和安全性展开分析。

1 病例简介

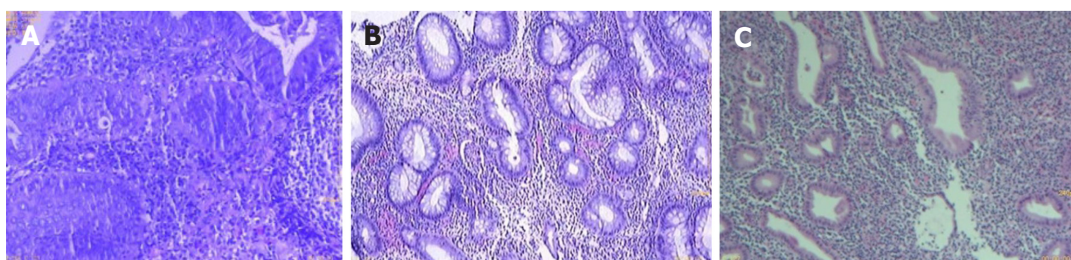
患者, 男, 初诊年龄67岁, 身体质量指数: 24.6 kg/m²。因“痔术后反复便血4月”于2019-03至我院行肠镜检查, 考虑溃疡性结肠炎(E1 Mayo 1分)(图1A)门诊予美沙拉嗪肠溶片1 g tid治疗后, 患者便血症状仍反复, 于2019-10复查肠镜提示结肠溃疡形成(图1B), 2019-11-04全腹增强CT示: (1)直肠肠壁轻度增厚, 请结合临床; (2)乙状结肠冗长。予加用美沙拉嗪栓500 mg qn、白及胶囊0.6 g tid治疗后患者症状好转。2020-02患者出现大便次数增多, 10余次/d, 量少, 伴少量便血, 脐周隐痛, 便后痛减, 于2020-03-12住院治疗, 肛检见指套染暗红色血性粘液, 肛镜下见直肠下段较多血性粘液附着。实验室检查: 肝功: 白蛋白: 39.0 g/L。CRP: 4.12 mg/L。抗线粒体抗体-M2: 弱阳性。大便三项: 潜血: 阳性(+)。血清蛋白电泳: α1 5.28%。乙肝五项: 乙肝E抗体: 阳性, 乙肝核心抗体: 阳性, 余阴性。心梗、男性肿瘤十二项、免疫五项、大便培养、大便菌群、大便真菌检查等结果未见异常。抗髓过氧化物酶抗体、抗蛋白酶3抗体、免疫固定电泳、抗ds-DNA

抗体、抗核抗体、大便艰难梭菌抗原GDH及毒素A和B、巨细胞病毒检测、结核菌素试验(PPD)结果均阴性。TPMT+NUDT15: 活性正常。复查肠镜: 结直肠多发溃疡, 考虑溃疡性结肠炎(图1C)。病理: 诊断: (直肠): 粘膜腺体分化良好, 间质疏松、水肿, 可见大量炎细胞浸润(图2A)。根据上述结果, 诊断溃疡性结肠炎(E2 Mayo 3分), 予美沙拉嗪肠溶片1 g qid、美沙拉嗪栓500 mg纳肛qn, 治疗4 d症状未能改善, 加用甲泼尼龙注射液40 mg静滴 qd, 地塞米松注射液5 mg 保留灌肠qd, 治疗9 d后, 大便次数减少至1-3次/d, 便血症状停止, 甲泼尼龙改为32 mg 口服qd, 随后按每周减4 mg, 减至半量时每2 wk减4 mg。患者出院后按上述方案治疗2 mo 余, 2020-05-24患者因肛周肿痛再次就诊, 考虑肛周脓肿, 予头孢呋辛酯片0.25 g bid、甲硝唑片0.4 g tid治疗5 d后症状未能改善, 2020-06-01复查肠镜见结直肠多发溃疡(图1D), 较2020-03-31好转。2020-06-02患者在腰硬联合麻醉下行肛周脓肿切开引流术, 术后根据药敏结果以头孢哌酮/舒巴坦抗感染, 继续美沙拉嗪肠溶片1 g qid、美沙拉嗪栓500 mg qn维持治疗。术后13 d患者病情稳定出院, 2020-07底伤口完全愈合, 并继续以美沙拉嗪肠溶片1 g tid维持治疗。2021-01患者再发大便次数增多, 6-9次/d, 间断便血, 色暗红, 加沙利度胺片50 mg bid治疗, 症状不能缓解。2021-05, 患者便血症状加重, 伴左下腹隐痛, 加予甲泼尼龙片24 mg qd, 症状仍未改善, 2021-07-06患者再次来诊, 肛门指检触及淡红色血迹。复查CRP: 24.44 mg/L。白蛋白: 31.9 g/L。抗线粒体抗体-M2: 弱阳性。TSPOT阳性。PPD、大便艰难梭菌抗原GDH及毒素A和B、巨细胞病毒检测等结果均阴性。肠镜考虑溃疡性结肠炎(E2 Mayo 3分)(图1E)。病理: (横结肠、降结肠、乙状结肠、直肠): 结合临床表现及肠镜所见, 不排除溃疡性结肠炎可能; 部分腺体呈腺瘤样改变(图2B)。CTE+胸部CT: (1)乙状结肠冗长, 直肠、乙状结肠壁增厚, 符合溃疡性结肠炎; (2)新见双肺下叶后基底段、左肺上叶下舌段散在炎症或节段性不张, 未见结核征象。2021-07-11予英夫利昔单抗400 mg, 治疗次日便血症状消失, 并按第0, 2, 6周执行治疗方案, 至第3次英夫利昔单抗治疗前1 wk, 患者再发大便次数增多, 10余次/d, 偶有便血, 色淡红, 或便鲜血, 伴肛门不适感, 复查血沉86 mm/H, CRP 24 mg/L, 大便培养阴性。第3次英夫利昔单抗治疗后, 患者渐渐出现大便次数增多, 10-20次/d, 呈水样, 便血色淡红, 量少, 伴脐周隐痛, 体重无改变, 无发热, 2021-09-15再次就诊, 查CRP 23 mg/L, 血沉74 mm/H。IL-6: 14 ng/L。IFX浓度3.84 ug/mL; IFX抗体14.50 AU/mL。血常规、降钙素原、CMV定量、EBV定量、艰难梭菌毒素A+B等检测未见明显异常。肠镜: 溃疡性结肠炎(图1F)。病理: (横结肠): 大肠黏膜呈息肉状增生, 间



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.515 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 1 肠镜图示. A: 2019-03肠镜(直肠): 直肠下段点状浅溃疡; B: 2019-10肠镜(直肠): 黏膜见斑片状溃疡形成; C: 2020-03肠镜(直肠): 溃疡融合成片, 覆白苔; D: 2020-06肠镜(直肠): 黏膜见多发条索状溃疡, 周边黏膜稍充血水肿; E: 2021-07肠镜(直乙交界): 黏膜粗糙, 充血糜烂, 局部可见浅溃疡及息肉样增生, 分泌物多; F: 2021-09肠镜(直乙交界): 黏膜粗糙, 充血糜烂, 局部可见浅溃疡及息肉样增生, 分泌物多, 有接触性出血; G: 2022-10肠镜(直肠): 黏膜粗糙, 散在分布多处大小不等息肉.



DOI: 10.11569/wcjd.v31.i12.515 Copyright ©The Author(s) 2023.

图 2 病理图示. A: 2020-03肠镜病理HE染色 $\times 200$ (直肠): 粘膜腺体分化良好, 间质疏松、水肿, 可见大量炎细胞浸润; B: 2021-07肠镜病理HE染色 $\times 200$ (直肠): 部分腺体增生, 固有层大量慢性炎细胞浸润, 局灶脓肿形成, 局部固有腺体减少, 部分腺体呈腺瘤样改变, 并见个别隐窝炎及隐窝脓肿形成; C: 2021-09肠镜病理HE染色 $\times 200$ (直肠): 间质见大量炎细胞浸润, 炎性肉芽组织形成, 局部黏膜糜烂.

质炎性细胞浸润. (降结肠): 大肠黏膜呈息肉状增生, 间质炎性细胞浸润. (乙状结肠): 大肠黏膜呈息肉状增生, 间质见急慢性炎性细胞浸润, 局部糜烂, 不排除溃疡性结肠炎可能. (直肠): 炎性肉芽组织及坏死组织, 考虑溃疡. (图2C)CMV免疫组化(-); EBER(-). 临床症状上高度怀疑合并艰难梭菌感染, 09-17予万古霉素0.25 g qid口服, 至2021-09-23复查CRP正常, 血沉43 mm/H, 09-27改用维得利单抗300 mg治疗, 患者病情好转出院后, 继续口服万古霉素共2 wk. 2021-10-09患者再发大便次数增多, 10余次/d, 以血性粘液便为主, 伴左下腹隐痛, 2021-10-11查血沉93 mm/H, CRP 53.4 mg/L. 大便涂片、大便真菌检查、大便培养等未见异常, 10-11使用第2程维得利单抗治疗, 症状不改善. 患者随后转至其他医院就诊, 复查结果与9月对比无明显改善, 该院先后予美沙拉嗪肠溶片1 g tid、美沙拉嗪灌肠液1支 qd、托法替布5 mg qd治疗, 2021-11-03重新以英夫利昔单抗诱导治疗, 并加予沙

利度胺100 mg qd口服, 患者症状未改善, 便血较前增多, 随后以选择性白细胞吸附疗法治疗, 患者症状仍不改善. 2022-02-15患者返回我院就诊, 粪便检查发现艰难梭菌毒素B阳性, 明确为溃疡性结肠炎合并难辨艰难梭状芽胞杆菌性结肠炎, 考虑患者对多种药物失效或不耐受, 予乌司奴单抗390 mg治疗, 联合万古霉素0.125 g qid口服4 wk, 地塞米松磷酸钠注射液5 mg qd保留灌肠1 wk. 患者于我院接受乌司奴单抗390 mg q8w治疗共5程, 期间无便血, 2022-10复查肠镜提示: 乙状结肠至直肠黏膜粗糙, 散在分布多处大小不等息肉, 直肠见不规则浅溃疡(图1G). 随访至2023-04, 未见疾病复发.

2 最终诊断

溃疡性结肠炎(慢性复发型, 左半结肠, 重度活动).

3 治疗

乌司奴单抗390 mg q8w.

4 结果和随访

患者于我院接受乌司奴单抗390 mg q8w治疗共5程, 期间无便血, 2022-10复查肠镜结果提示病情好转, 随访至2023-04, 未见疾病复发。

5 讨论

一般而言, 溃疡性结肠炎(直肠型)是一种较为温和的溃疡性结肠炎亚型, 预后较好^[5]。本病例患者初诊年龄>65岁, 为老年男性, 初诊明确为溃疡性结肠炎(E1), 对5-氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、多种免疫抑制剂及生物制剂无效或不能耐受, 病情反复且持续加重, 病变延伸至左半结肠, 后期合并艰难梭菌感染, 符合难治性溃疡性结肠炎的特点。

对于难治性溃疡性结肠炎患者的治疗尚无统一标准。有研究证明^[6,7], 英夫利昔单抗在难治性溃疡性结肠炎治疗方面可以获得一定疗效。在本例的诊治过程中, 英夫利昔单抗在诱导期获得了一定疗效, 但在3程治疗后, 患者症状复发, 转换维得利珠单抗治疗则未显效, 这可能与维得利珠单抗特异性拮抗 $\alpha 4\beta 7$ 整合素反而进一步加重肠道内细菌感染进而加重病情有关。一项研究发现^[8], 对硫嘌呤、抗肿瘤坏死因子、维得利珠单抗至少一种方案治疗无效或不耐受的中重度溃疡性结肠炎患者, 仍有50%可经乌司奴单抗治疗获得缓解。

目前国内使用乌司奴单抗治疗溃疡性结肠炎的临床经验未见文献报道, 包括剂量、使用间隔、给药途径等用药推荐尚缺乏共识。用于治疗克罗恩病时, 乌司奴单抗首次给药需根据患者体质量计算, 体重 ≤ 55 kg者, 乌司奴单抗剂量为260 mg; 体重介于55 kg至85 kg之间者, 剂量为390 mg; 体重 > 85 kg者, 剂量为520 mg。首次给药后第8周乌司奴单抗90 mg皮下注射作为诱导缓解方案, 之后每12 wk 90 mg皮下注射作为维持治疗方案, 如每12 wk给药1次期间失应答, 可缩短间隔为每8 wk注射1次^[9]。而FDA和EMA对于乌司奴单抗治疗溃疡性结肠炎的使用建议则与之相同。国外的一项临床研究显示, 由于如厕频率高以及既往2种以上生物制剂暴露, 超过40%的溃疡性结肠炎患者在使用乌司奴单抗时需要通过剂量强化来达到临床缓解^[10]。而一项荟萃分析也发现^[11], 近30%的难治性溃疡性结肠炎患者在使用乌司奴单抗治疗时需要通过缩短治疗间隔或重复静脉诱导来强化剂量, 这种强化剂量的用药方式也同样见于乌司奴单抗治疗克罗恩病的过程中^[12]。药物安全性方面, 乌司奴单抗无论是在临床注册研究中还是上市后不良反应检测登记均显示患者对其耐受性良好^[13,14], 且未显示出剂量相关的毒性^[15]。对于潜伏结核或既往乙肝病毒感染, 目前尚无指南明确指出这类患者使用乌司奴单抗前应预防性抗

结核或抗病毒治疗。而国内一项真实世界研究则显示, 乌司奴单抗治疗伴潜伏结核或非活动性乙肝病毒感染的克罗恩病患者, 随访1年期间无论是否采取预防性抗结核或抗病毒治疗, 均未观察到结核或乙肝病毒激活^[16]。因此, 在参考国外获批适应证及现有的循证医学证据后, 笔者对本例患者采用乌司奴单抗治疗, 经过5次乌司奴单抗390 mg q8w治疗, 患者无论是症状还是内镜复查结果均明显好转, 目前未见明显不良反应发生。但患者原病变严重的肠段出现了腺瘤改变, 尚未能确定是疾病本身带来的病变, 还是治疗过程中某种或几种药物所致。一项基于人群研究的荟萃分析显示, 溃疡性结肠炎患者罹患结直肠癌的风险为普通人群的2.4倍^[17], 其中病变范围及疾病持续时间是其最重要的风险因素^[18,19]。而药物是否导致溃疡性结肠炎癌变风险的增加, 则是一直颇受关注的话题。目前已知使用硫唑嘌呤会增加罹患淋巴瘤的风险^[20,21], 而抗肿瘤坏死因子会否增加患者患癌风险则有争议^[22], 而维得利珠单抗上市后随访4年的数据显示 $< 1\%$ 的溃疡性结肠炎患者患癌, 其中最常见的是消化道肿瘤, 但该数据缺乏对照组^[23]。目前数据显示, 乌司奴单抗的使用并未增加炎症性肠病患者患癌的风险^[14,24,25], 但该结论尚需更多的长期数据加以支持。

6 结论

本例老年难治性溃疡性结肠炎患者在经过传统治疗及多种生物制剂治疗无效后, 采用乌司奴单抗治疗后获得较好的效果, 目前未见显著的不良反应, 为老年难治性溃疡性结肠炎提供了另一种治疗的可行性。但由于病变肠段已出现腺瘤改变, 今后的治疗过程中仍需密切监测结肠癌变风险。

7 参考文献

- Löwenberg M, de Boer NK, Hoentjen F. Golimumab for the treatment of ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol* 2014; 7: 53-59 [PMID: 24648749 DOI: 10.2147/CEG.S48741]
- Bianchi Porro G, Cassinotti A, Ferrara E, Maconi G, Ardizzone S. Review article: the management of steroid dependency in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 779-794 [PMID: 17767462 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03334.x]
- Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2011; 365: 1713-1725 [PMID: 22047562 DOI: 10.1056/NEJMra1102942]
- Bressler B, Marshall JK, Bernstein CN, Bitton A, Jones J, Leontiadis GI, Panaccione R, Steinhart AH, Tse F, Feagan B; Toronto Ulcerative Colitis Consensus Group. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* 2015; 148: 1035-1058.e3 [PMID: 25747596 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.001]
- Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, Beretta L, Cesari P, Dizioli P, Ferraris L, Panelli MR, Prada A, Sostegni R, de Franchis R. The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective study. Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII). *Am J Gastroenterol* 2000; 95:

- 469-473 [PMID: 10685752 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.t01-1-01770.x]
- 6 Bouguen G, Roblin X, Bourreille A, Feier L, Filippi J, Nancey S, Bretagne JF, Flourie B, Hébuterne X, Bigard MA, Siproudhis L, Peyrin-Biroulet L. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 1178-1185 [PMID: 20222911 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2010.04293.x]
- 7 Pineton de Chambrun G, Amiot A, Bouguen G, Viennot S, Altwegg R, Louis E, Collins M, Fumery M, Poullenot F, Armengol L, Buisson A, Abitbol V, Laharie D, Seksik P, Nancey S, Blanc P, Bouhnik Y, Pariente B, Peyrin-Biroulet L; PROTECT-GETAID study group. Efficacy of Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment in Patients With Refractory Ulcerative Proctitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18: 620-627. e1 [PMID: 31202984 DOI: 10.1016/j.cgh.2019.05.060]
- 8 Ochsenkühn T, Tillack C, Szokodi D, Janelidze S, Schnitzler F. Clinical outcomes with ustekinumab as rescue treatment in therapy-refractory or therapy-intolerant ulcerative colitis. *United European Gastroenterol J* 2020; 8: 91-98 [PMID: 32213052 DOI: 10.1177/2050640619895361]
- 9 中国炎症性肠病诊疗质控评估中心; 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 生物制剂治疗炎症性肠病专家建议意见. *中华消化杂志* 2021; 41: 366-378 [DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20210304-00136]
- 10 Dalal RS, Eskilsen S, Barnes EL, Pruce JC, Marcus J, Allegretti JR. Predictors and Outcomes of Ustekinumab Dose Intensification in Ulcerative Colitis: A Multicenter Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; 20: 2399-2401.e4 [PMID: 33775893 DOI: 10.1016/j.cgh.2021.03.028]
- 11 Taxonera C, Olivares D, López-García ON, Alba C. Meta-analysis: Real-world effectiveness and safety of ustekinumab in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2023; 57: 610-619 [PMID: 36645145 DOI: 10.1111/apt.17386]
- 12 Rubín de Célix C, Chaparro M, Gisbert JP. Real-World Evidence of the Effectiveness and Safety of Ustekinumab for the Treatment of Crohn's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Med* 2022; 11 [PMID: 35887966 DOI: 10.3390/jcm11144202]
- 13 Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johans J, Adedokun OJ, Li K, Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Danese S, Targan S, Abreu MT, Hisamatsu T, Szapary P, Marano C; UNIFI Study Group. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019; 381: 1201-1214 [PMID: 31553833 DOI: 10.1056/NEJMoa1900750]
- 14 Chaparro M, Garre A, Iborra M, Sierra-Ausín M, Barreiro-de Acosta M, Fernández-Clotet A, de Castro L, Boscá-Watts M, Casanova MJ, López-García A, Lorente R, Rodríguez C, Carbajo AY, Arroyo MT, Gutiérrez A, Hinojosa J, Martínez-Pérez T, Villoria A, Bermejo F, Busquets D, Camps B, Cañete F, Manceño N, Monfort D, Navarro-Llavat M, Pérez-Calle JL, Ramos L, Rivero M, Angueira T, Camo Monterde P, Carpio D, García-de-la-Filia I, González-Muñoz C, Hernández L, Huguet JM, Morales VJ, Sicilia B, Vega P, Vera I, Zabana Y, Nos P, Suárez Álvarez P, Calviño-Suárez C, Ricart E, Hernández V, Mínguez M, Márquez L, Hervías Cruz D, Rubio Iturria S, Barrio J, Gargallo-Puyuelo C, Francés R, Hinojosa E, Del Moral M, Calvet X, Algaba A, Aldegue X, Guardiola J, Mañosa M, Pajares R, Piqueras M, García-Bosch O, López Serrano P, Castro B, Lucendo AJ, Montoro M, Castro Ortiz E, Mesonero F, García-Planella E, Fuentes DA, Bort I, Delgado-Guillena P, Arias L, Iglesias A, Calvo M, Esteve M, Domènech E, Gisbert JP. Effectiveness and Safety of Ustekinumab in Ulcerative Colitis: Real-world Evidence from the ENEIDA Registry. *J Crohns Colitis* 2021; 15: 1846-1851 [PMID: 33860795 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjab070]
- 15 Biancone L, Ardizzone S, Armuzzi A, Castiglione F, D'Incà R, Danese S, Daperno M, Gionchetti P, Rizzello F, Scribano ML, Vecchi M, Orlando A. Ustekinumab for treating ulcerative colitis: an expert opinion. *Expert Opin Biol Ther* 2020; 20: 1321-1329 [PMID: 32662683 DOI: 10.1080/14712598.2020.1792882]
- 16 Liu R, Li Z, Ye L, Hu J, Tang J, Chen B, Chen X, Tan B, Gu Y, Xie C, Ouyang C, Song X, Li F, Fan Y, Ren H, Zhu L, Chen M, Jiang W, Cao Q. Risk of Tuberculosis and Hepatitis B Reactivation in Patients With Crohn's Disease on Ustekinumab: A Nationwide Real-World Study. *Inflamm Bowel Dis* 2023 [PMID: 36880432 DOI: 10.1093/ibd/izad032]
- 17 Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 639-645 [PMID: 22289873 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.010]
- 18 Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2015; 372: 1441-1452 [PMID: 25853748 DOI: 10.1056/NEJMra1403718]
- 19 Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M, Brixi H, Gornet JM, Altwegg R, Beau P, Duclos B, Bourreille A, Faivre J, Peyrin-Biroulet L, Fléjou JF, Carrat F; CESAME Study Group. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013; 145: 166-175.e8 [PMID: 23541909 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.03.044]
- 20 Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-1125 [PMID: 16009685 DOI: 10.1136/gut.2004.049460]
- 21 Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L, Tierney A, Brensinger CM, Gisbert JP, Loftus EV Jr, Peyrin-Biroulet L, Blonski WC, Van Domselaar M, Chaparro M, Sandilya S, Bewtra M, Beigel F, Biancone L, Lichtenstein GR. Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 847-58.e4; quiz e48-50 [PMID: 24879926 DOI: 10.1016/j.cgh.2014.05.015]
- 22 Wetwittayakhleng P, Tselekouni P, Al-Jabri R, Bessissow T, Lakatos PL. The Optimal Management of Inflammatory Bowel Disease in Patients with Cancer. *J Clin Med* 2023; 12 [PMID: 36983432 DOI: 10.3390/jcm12062432]
- 23 Cohen RD, Bhayat F, Blake A, Travis S. The Safety Profile of Vedolizumab in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: 4 Years of Global Post-marketing Data. *J Crohns Colitis* 2020; 14: 192-204 [PMID: 31504340 DOI: 10.1093/ecco-jcc/ijz137]
- 24 Abreu MT, Rowbotham DS, Danese S, Sandborn WJ, Miao Y, Zhang H, Tikhonov I, Panaccione R, Hisamatsu T, Scherl EJ, Leong RW, Arasaradnam RP, Afif W, Peyrin-Biroulet L, Sands BE, Marano C. Efficacy and Safety of Maintenance Ustekinumab for Ulcerative Colitis Through 3 Years: UNIFI Long-term Extension. *J Crohns Colitis* 2022; 16: 1222-1234 [PMID: 35239968 DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjac030]
- 25 Kopylov U, Hanzel J, Liefverinckx C, De Marco D, Imperatore N, Plevris N, Baston-Rey I, Harris RJ, Truysens M, Domislovic V, Vavricka S, Biemans V, Myers S, Sebastian S, Ben-Horin S, González Lama Y, Gilletta C, Ariella BS, Zelikova Z, Weissshof R, Storan D, Zittan E, Farkas K, Molnar T, Franchimont D, Cremer A, Afif W, Castiglione F, Lees C, Barreiro-de Acosta M, Lobaton T, Doherty G, Krznaric Z, Pierik M, Hoentjen F, Drobne D. Effectiveness of ustekinumab dose escalation in Crohn's disease patients with insufficient response to standard-dose subcutaneous maintenance therapy. *Aliment*



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2023 Baishideng Publishing Group Inc.
All rights reserved.

• 消息 •

书 讯



本刊讯 由池肇春教授等主编的《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》已由天津科学技术出版社出版发行。

本书的出版为国内首创, 填补了国内有关这方面的空白, 拓宽了对《代谢相关脂肪性肝病》认识的高度和深度。《代谢相关脂肪性肝病肝外并发症》分总论和各论两部分。1-4章为总论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症研究现状与进展, 包括发病风险、发病机制和治疗近展; 脂肪代谢生物化学和分子生物学; 代谢相关脂肪性肝病肝外并发症免疫学; 肠道微生物生态失衡与代谢相关脂肪性肝病肝外并发症。5-18章为各论, 分别介绍代谢相关脂肪性肝病肝外并发症与机体各系统疾病的相关性。可为消化科、肝病科、内分泌代谢科、普外科、肿瘤科、影像科、其他相关科临床医师和从事MAFLD研究的人员学习和参考。

全书71万余字, 精装、图文并茂。每册定价188元, 可根据购书数量给予优惠, 欢迎选购。购书联系电话022-23332390(发行部何老师)。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
https://www.wjgnet.com



ISSN 1009-3079

